

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DJE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

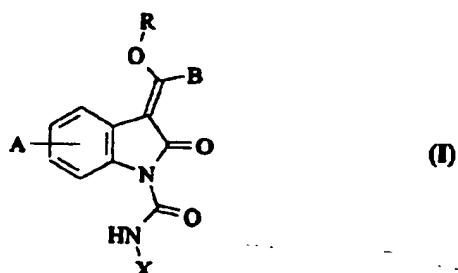
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07D 409/14, A61K 31/40, C07D 417/14		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/13767  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. April 1997 (17.04.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04293  (22) Internationales Anmeldedatum: 2. Oktober 1996 (02.10.96)		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: A 1669/95 9. Oktober 1995 (09.10.95) AT		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CHEMISCH PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; St. Peterstrasse 25, A-4020 Linz (AT).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BINDER, Dieter [AT/AT]; Sieveringerstrasse 207, A-1190 Wien (AT). WEIN-BERGER, Josef [AT/AT]; Johann-Bauerstrasse 22/2, A-2632 Wimpassing (AT). PYERIN, Michael [AT/AT]; Römerweg 4, A-2345 Brunn am Gebirge (AT). DOSTL, Manfred [AT/AT]; Sölling 31, A-3251 Purgstall (AT).			
(74) Anwalt: MATTHEWS, Derek, Peter, Frank B. Dehn & Co., 179 Queen Victoria Street, London EC4V 4EL (GB).			

(54) Title: HETEROCYCLICALLY-SUBSTITUTED 1-INDOLE CARBOXAMIDES AS CYCLO-OXYGENASE-2 INHIBITORS

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE 1-INDOLCARBOXAMIDE ALS CYCLOOXYGENASE-2 INHIBTOREN

## (57) Abstract

The invention concerns novel heterocyclically-substituted 1-indole carboxamides of general formula (I) in which: A means a mono or polycyclic 5 to 12-member heteroaryl group with 1 to 4 heteroatoms such as O, S or N which can optionally be substituted by lower alkyl, perfluoro lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; B means a mono or polycyclic 5 to 12-member aryl or heteroaryl group with 1 to 4 heteroatoms such as O, S or N which can optionally be substituted by lower alkyl, perfluoro lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; X means hydrogen or a mono or polycyclic 5 to 12-member aryl or heteroaryl group with 1 to 4 heteroatoms such as O, S or N, which can optionally be substituted by lower alkyl, perfluoro lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; and R means hydrogen, (a), in which R<sub>1</sub> means lower alkyl and R<sub>2</sub> means lower alkyl, aryl or -OR<sub>3</sub> with R<sub>3</sub> meaning lower alkyl, cycloalkyl with 4 to 8 carbon atoms or aryl. The invention further concerns their pharmaceutically acceptable salts, a process for preparing these substances and their use.



## (57) Zusammenfassung

Neue heterocyclisch substituierte 1-Indolcarboxamide der allgemeinen Formel (I), worin: A einen mono- oder polycyclischen 5-12-gliedrigen Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N bedeutet, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann; B einen mono- oder polycyclischen 5-12-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Halogen, Cyan oder Nitro substituiert sein kann; X Wasserstoff oder einen mono- oder polycyclischen 5-12-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann; R Wasserstoff, (a), worin R<sub>1</sub> Niederalkyl und R<sub>2</sub> Niederalkyl, Aryl oder -OR<sub>3</sub> mit R<sub>3</sub> Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Canada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonia	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE 1-INDOLCARBOXAMIDE ALS CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOREN

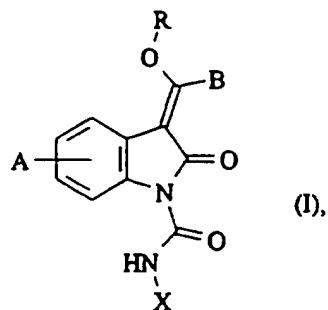
Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle heterocyclisch substituierte 1-Indolcarboxamide.

Aus US 4,721.712 und US 4,725.616 sind substituierte Indolcarboxamide mit antiinflammatorischen und/oder analgetischen Eigenschaften bekannt.

Diese Verbindungen hemmen die Bildung von Prostaglandinen durch Hemmung von Enzymen im menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Ein erst vor kurzem entdecktes Enzym des menschlichen Arachidon-säure-Stoffwechsels ist das Enzym Cyclooxygenase II (COX-2). (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7384, 1992). COX-2 wird durch Cytokine oder Endotoxine induziert. Die Entdeckung dieses induzierbaren Enzyms, das in Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt, eröffnet die Möglichkeit selektiv wirksame Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung zu suchen, die den Entzündungsprozeß wirksamer hemmen ohne andere Prostaglandin-regulierte Prozesse zu beeinflussen und dabei weniger und weniger schwere Nebenwirkungen aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer entzündungshemmender Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase II (COX-2) hemmen, und daher weniger und weniger schwere unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen.

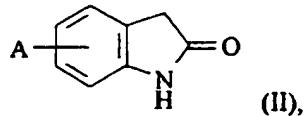
Gegenstand der Erfindung sind daher neue heterocyclisch substituierte 1-Indolcarboxamide der Formel I



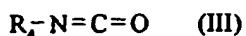
25

worin:

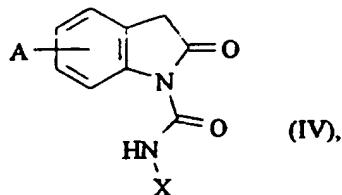
- A einen mono- oder polycyclischen 5-12gliedrigen Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N bedeutet, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- B einen mono- oder polycyclischen 5-12gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann;
- X Wasserstoff oder einen mono- oder polycyclischen 5-12gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluor-niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- 10 R Wasserstoff,  , worin R<sub>1</sub> Niederalkyl und R<sub>2</sub> Niederalkyl, Aryl oder -OR<sub>3</sub> mit R<sub>3</sub> Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.
- 15 15 Der oben verwendete Ausdruck "Aryl" kann beispielsweise Phenyl, Naphthyl, u.ä. und der Ausdruck "Heteroaryl" kann beispielsweise Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thienyl, Chinolinyl, iso-Chinolinyl und dergleichen bedeuten.
- 20 20 Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkyl" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.
- Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkoxy" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy, n-, i- und t-Butoxy.
- 25 25 Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkylthio" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio, n-, i- und t-Butylthio.
- Der oben verwendete Ausdruck "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.
- 30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



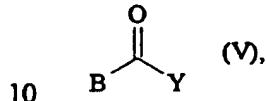
worin A obige Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



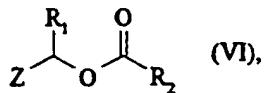
- 5 umsetzt, worin  $R_4$  mit Ausnahme von H dieselbe Bedeutung wie X hat, für den Fall X=H jedoch Trichloracetyl oder Chlorsulfonyl bedeutet, und in diesem Fall die genannte Schutzgruppe abspaltet. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel



werden mit Verbindungen der allgemeinen Formel



- 10 worin B obige Bedeutung hat und Y Chlor, Brom oder 2-Imidazolyl bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $R_1 = H$  umgesetzt und in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel



- 15 worin Z Chlor oder Brom bedeutet und  $R_1$  und  $R_2$  obige Bedeutung haben, zu den

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $R = \begin{array}{c} R_1 \\ | \\ Z-C-O-C(=O)-R_2 \end{array}$  umgesetzt.

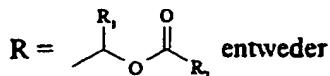
Die erfindungsgemäßen Umsetzungen werden am besten so durchgeführt, daß man

- A) die Verbindung der allgemeinen Formel (II) in einem inerten Lösungsmittel, wie Diethylether, THF, Dioxan, Benzol, Toluol, usw. löst, mit 1-1.5 Äquivalenten der Verbindung der allgemeinen Formel (III) versetzt und zwischen 1 und 5 Stunden bei 20°C bis 110°C röhrt, oder  
 20 B) die Verbindung der allgemeinen Formel (III) insitu durch Erhitzen der entsprechenden Carbonsäureazide in den oben angeführten Lösungsmitteln herstellt, mit der Verbindung der allgemeinen Formel (II) versetzt und wie oben umsetzt.

Die erhaltene Verbindung wird für den Fall  $R_4$  = Trichloracetyl oder Chlorsulfonyl  
 B) in Wasser suspendiert, wenn  $R_4$  = Trichloracetyl mit 0.5 bis 2 Volumsanteilen Essigsäure oder dgl. versetzt, und zwischen 15 Minuten und 3 Stunden bei mindestens 70°C gerührt.

- Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (IV) wird
- 5 C) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton, Dioxan, DMF, HMPA usw. bei 0°C mit 2-3 Äquivalenten N,N-Dimethyl-4-pyridinamin und 1-1.5 Äquivalenten der Verbindung der allgemeinen Formel (V) versetzt und zwischen 15 Minuten und 3 Stunden gerührt.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden für den Fall



- 10 D) in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, DMF, DMSO oder HMPA mit mindestens einem Äquivalent einer Base, wie NaH, Natriumtrimethylsilanolat u.ä. bei Raumtemperatur umgesetzt und 1-100 Stunden bei 0-150°C mit mindestens einem Äquivalent einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) gerührt oder
- E) in einem basischen Lösungsmittel wie Triethylamin, Pyridin, Chinolin u.ä., mit mindestens 15 einem Äquivalent einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) 1-100 Stunden bei 0-150°C gerührt.

Die bei dieser Umsetzung erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R = Wasserstoff sind saure Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen 20 oder organischen Basen in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden.

Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die Verbindungen der Formel (I) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Wasser, einem niederen aliphatischen Alkohol, THF, Dioxan, Benzol, Diethylether, DMF oder DMSO löst, eine äquivalente Menge der gewünschten Base zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung 25 das Lösungsmittel im Vakuum abzieht. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

Pharmazeutisch verwendbare Salze sind z.B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Letztere leiten sich ab von Ammoniak oder von organischen Aminen, z.B. Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkyldiaminen oder (Hydroxy-niederalkyl oder

Aryl-niederalkyl)-niederalkylammoniumbasen, z.B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylenediamin, Tris(hydroxy-methyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (III), (IV), (V) und (VI) sind literaturbekannt  
5 oder können analog dazu nach üblichen und dem Fachmann geläufigen Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze sind oral wirksam und zeigen im Vergleich zu 5-Chlor-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethen)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid ("TENIDAP", US-Patent 5,064,851) eine erhöhte Selektivität bei  
10 der Cyclooxygenaschemmung von Subtyp 2 gegenüber Subtyp 1 in humanen Zellen.

Sie sind daher zur Behandlung von Beschwerden, die durch die natürlichen Produkte der Cyclooxygenase verursacht werden, wie z.B. Entzündung und Schmerz, Arthritis, rheumatische Beschwerden und usw., bei erheblicher Verringerung der gastrointestinalen Nebenwirkungen,  
15 besonders gut geeignet.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen in Form üblicher galenischer Zubereitungen als Heilmittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Hemmung der Cyclooxygenasen geheilt oder gelindert werden, Verwendung finden.  
20

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Heilmittel, die z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze in Mischung mit einem für die orale, enterale, parenterale und topische Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten.  
25

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln oder in flüssiger Form z.B. als Lösungen, Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögter  
30 Freigabe des Wirkstoffes vorliegen.

Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die

erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 4-200 mg pro Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein 5 pharmazeutisch annehmbarer Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der neuen Verbindungen beträgt etwa 1-200 mg/kg pro Tag, jedoch kommen, je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten, auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

**Beispiel 1**

**2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid**

Zu einer Suspension von 230 mg (0.89 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid und 300 mg (2.45 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 6 ml abs. DMF werden

5 bei 0°C 157 mg (1.07 mmol) 2-Thiophencarbonsäuresäurechlorid in 2 ml abs. DMF getropft und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird mit 10 ml 0.5n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 3 ml Wasser und dreimal mit je 3 ml Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird aus Toluol/Aktivkohle umkristallisiert.

10 Ausbeute: 260 mg gelbe Kristalle (79% d.Th.)

DC: CHCl<sub>3</sub>/MeOH=10:1; R<sub>f</sub>=0.4

Fp: 211-212°C (Toluol)

Mikroelementaranalyse:	MD85	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	58.68	3.28	7.60
C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	gefunden:	58.69	3.12	7.42

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 8.16 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.5Hz); 8.10 (bs; 1H; Th-H3); 8.00-7.85 (m; 2H; In-H4; Th-H5); 7.55-7.48 (m; 1H; In-H6); 7.47 (dd; 1H; Th-H5'; <sup>3</sup>J<sub>H5',H4'</sub> = 5.1Hz; <sup>4</sup>J<sub>H5',H3'</sub> = 1.0Hz); 7.34 (d; 1H; Th-H3'; <sup>3</sup>J<sub>H3',H4'</sub> = 3.6Hz); 7.27 (bs; 1H; Th-H4); 7.10 (dd; 1H; Th-H4'; <sup>3</sup>J<sub>H4',H3'</sub> = 3.6Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4',H5'</sub> = 5.1Hz)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 168.9 (s; In-C2); 164.9 (s; In=C(OH)-Th); 152.5 (s; CONH<sub>2</sub>); 144.0 (s; Th-C2'); 136.0 (s; In-C7a); 134.8 (s; Th-C2); 132.1 (d; Th-C3\*); 131.5 (d; Th-C5\*); 129.0 (s; In-C3a); 128.4 (d; Th-C5'); 127.4 (d; Th-C4); 124.8 (d; Th-C4'); 124.5 (s; In-C5); 122.7 (s; In-C4); 122.7 (d; Th-C3'); 117.9 (d; In-C6); 115.1 (d; In-C7); 101.4 (s; In-C3)

25 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

[2-Nitro-5-(2-thienyl)phenyl]essigsäuremethylester

25.0 g (91.2 mmol) (5-Brom-2-nitrophenyl)essigsäuremethylester, 17.5 g (137 mmol)

2-Thiophenborsäure, 2.06 g (7.85 mmol) Triphenylphosphin und 0.84 g (3.85 mmol) Palladiumdiacetat werden in 300 ml abs. DMF gelöst und mit 28 g (280 mmol) abs. Triethylamin

30 versetzt. Anschließend wird unter Stickstoffatmosphäre 10 Stunden bei 90°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel bei 40°C/0.1 mbar abdestilliert und der Rückstand in 500 ml Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit je 100 ml 2n Salzsäure und einmal mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

- 5 Das Rohprodukt wird mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 14.3 g gelbe Kristalle (57% d.Th.)

DC: PE:Et<sub>2</sub>O=1:1; R<sub>f</sub>=0.6

Fp: 130-131°C (Toluol)

Mikroelementaranalyse:	MD36	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	56.31	4.00	5.05
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S	gefunden:	56.28	3.72	5.23

<sup>1</sup>H-NMR: (CHCl<sub>3</sub>)

10 δ (ppm) = 8.18 (d; 1H; Ph-H3; <sup>3</sup>J<sub>HB,H4</sub> = 9.1Hz); 7.68 (d; 1H; Ph-H4; <sup>3</sup>J<sub>HA,H3</sub> = 9.1Hz); 7.53 (s; 1H; Ph-H6); 7.42 (m; 2H; Th-H3,5); 7.14 (dd; 1H; Th-H4; <sup>3</sup>J<sub>HA,H3</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HA,H5</sub> = 3.8Hz); 4.09 (s; 1H; -CH<sub>2</sub>-); 3.73 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (CHCl<sub>3</sub>)

15 δ (ppm) = 170.3 (s; -COOCH<sub>3</sub>); 146.4 (s; Ph-C2); 140.5 (s; Ph-C1); 138.9 (s; Th-C2); 131.2 (s; Ph-C5); 130.0 (d; Ph-C6); 128.9 (d; Th-C3); 128.6 (d; Ph-C4); 126.6 (d; Th-C4); 126.1 (d; Th-C5); 124.8 (d; Ph-C3); 51.8 (q; -OCH<sub>3</sub>); 38.9 (t; -CH<sub>2</sub>-)

### 1,3-Dihydro-5-(2-thienyl)-2H-indol-2-on

200 mg (0.72 mmol) [2-Nitro-5-(2-thienyl)phenyl]essigsäuremethylester und 200 mg 20 (3.6 mmol) Eisenpulver werden in 6 ml Eisessig auf 70°C erwärmt und 3 Stunden gerührt. Anschließend wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand zwischen 15 ml Wasser und 15 ml Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

- 25 Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 110 mg gelbe Kristalle (71% d.Th.)

DC: PE:Et<sub>2</sub>O=1:1; R<sub>f</sub>=0.1

Fp: 220-222°C (Ethanol)

Mikroelementaranalyse:	MD37	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	66.95	4.21	6.51

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NOS                  gefunden:    66.67    4.11    6.32

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 10.5 (s; 1H; -NH-); 7.50 (s; 1H; In-H4); 7.47 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.2Hz); 7.43 (dd; 1H; Th-H5; <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 5.2Hz; <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.5Hz); 7.36 (dd; 1H; Th-H3; <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.6Hz; <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.5Hz); 7.08 (dd; 1H; Th-H4; <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.6Hz; <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 5.2Hz); 6.84 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 7.7Hz); 3.52 (s; 2H; In-H3)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 176.3 (s; In-C2); 143.9 (s; In-C7a); 143.3 (s; Th-C2); 128.3 (d; Th-C5); 127.3 (s; In-C3a); 126.8 (s; In-C5); 124.9 (d; Th-C3); 124.3 (d; In-C6); 122.2 (d; Th-C4); 121.7 (d; In-C4); 109.5 (d; In-C7); 35.8 (t; In-C3)

10

2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid

675 mg (3.14 mmol) 1,3-Dihydro-5-(2-thienyl)-2H-indol-2-on werden in 15 ml absolutem Diethylether suspendiert und bei 0°C mit 0.33 ml (3.79 mmol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt. Anschließend lässt man 4 Stunden bei Raumtemperatur röhren, destilliert das Lösungsmittel ab und entfernt überschüssiges Chlorsulfonylisocyanat bei 40°C / 0.005 mbar.

Der Rückstand wird in 25 ml Wasser suspendiert und 15 Minuten auf 70°C erwärmt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Aceton digeriert.

Ausbeute: 560 mg hellgelbe Kristalle (69% d.Th.)

DC: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1; R<sub>f</sub>=0.8

20 Fp: 190-193 °C (DMF)

Mikroelementanalyse:	MD40	C(%)	H(%)	N(%)
----------------------	------	------	------	------

Summenformel:	berechnet:	60.45	3.90	10.85
---------------	------------	-------	------	-------

C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	gefunden:	60.21	4.01	11.06
---	-----------	-------	------	-------

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 8.07 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.4Hz); 8.00 (s; 1H; -NH<sub>2</sub>); 8.79 (s; 1H; -NH<sub>2</sub>); 7.60 (s; 1H; In-H4); 7.57 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.4Hz); 7.51 (d; 1H; Th-H5; <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 5.0Hz); 7.46 (d; 1H; Th-H3; <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.4Hz); 7.13 (dd; 1H; Th-H4; <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.4Hz; <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 5.0Hz); 3.89 (s; 2H; In-H3)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 176.8 (s; In-C2); 152.0 (s; -CONH<sub>2</sub>); 143.1 (s; Th-C2); 140.8 (s; In-C7a); 129.6 (s; In-C3a); 128.4 (d; Th-C5); 125.2 (s; In-C5); 125.1 (d; Th-C3); 124.6 (d; In-C6); 123.1 (d; Th-C4); 121.0 (d; In-C4); 115.7 (d; In-C7); 36.7 (t; In-C3)

**Beispiel 2**

2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 500 mg (2.06 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-1H-indol-1-

5 carboxamid und 610 mg (5.00 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 10 ml abs. DMF werden bei 0°C 333 mg (2.27 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 5 ml abs. DMF getropft und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird mit 20 ml 0.5n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 3 ml Wasser und dreimal mit je 3 ml Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird aus

10 Toluol/Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 360 mg gelbe Kristalle (50% d.Th.)

DC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=6:1; R<sub>f</sub>=0.6

Fp: 224-226°C (Toluol)

Mikroelementaranalyse:	MD34	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	61.36	3.43	7.95
C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	gefunden:	61.60	3.41	7.84

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ (ppm) = 8.27-8.12 (m; 2H; In-H7, Th-H3); 8.00-7.88 (m; 2H; In-H4; Th-H5); 7.72 (bs; Fu-H5); 7.60-7.48 (m; 1H; In-H6); 7.28 (bs; 1H; Th-H4); 6.79 (bs; 1H; Fu-H3); 6.58 (bs; 1H; Fu-H4)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 168.6 (s, In-C2); 164.7 (s, -In=C(OH)-Th); 153.5 (s, -CONH<sub>2</sub>); 152.5 (s, Fu-C2); 142.4 (d; Fu-C5); 135.9 (s, In-C7a); 134.7 (s, Th-C2); 132.1 (d; Th-C3\*); 131.5(d; Th-C5\*); 127.4 (d; Th-C4); 125.8 (s; In-C3a); 124.2 (s; In-C5); 121.2 (d; In-C4); 116.0 (d; In-C6); 115.0 (d; In-C7); 112.0 (d; Fu-C4); 104.5 (d; Fu-C3); 101.6 (s; In-C3)

25 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

2-(3-Chlor-4-nitrophenyl)furan

45.1 g (191 mmol) 4-Brom-2-chlor-nitrobenzol, 21.6 g (193 mmol) 2-Furanborsäure, 3.00 g (11.4 mmol) Triphenylphosphin und 1.28 g (5.7 mmol) Palladiumdiacetat werden in 650 ml abs. DMF gelöst und mit 39.1 g (380 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Anschließend wird unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden bei 80°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel bei 40°C/0.1 mbar abgezogen und der Rückstand in 500 ml Diethylether aufgenommen, die Suspension filtriert und der Filterrückstand zweimal mit je 50 ml Diethylether digeriert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Das Rohprodukt wird chromatographisch (400 g Kieselgel KG60, Toluol : PE = 1 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 21.2 g gelbe Kristalle (50% d.Th.)

DC: PE:Et<sub>2</sub>O=3:1; R<sub>f</sub>=0.5

10 Fp: 63°C (SC;Tol/Pe)

Mikroelementaranalyse:	MD28	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	53.71	2.70	6.26
C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>3</sub>	gefunden:	53.83	2.60	6.19

<sup>1</sup>H-NMR: (CHCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 7.94 (d; 1H; Ph-H<sub>5</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> = 8.6Hz); 7.78 (d; 1H; Ph-H<sub>2</sub>; <sup>4</sup>J<sub>H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub></sub> = 1.8Hz); 7.61(dd; 1H; Ph-H<sub>6</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> = 8.6Hz, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub></sub> = 1.8Hz); 7.56 (d; 1H; Fu-H<sub>5</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> = 1.7Hz); 6.85 (d; 1H; Fu-H<sub>3</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub></sub> = 3.5Hz); 6.54 (dd; 1H; Fu-H<sub>4</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub></sub> = 3.5Hz; <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> = 1.7Hz)

15 <sup>13</sup>C-NMR: (CHCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 150.1 (s; Fu-C2); 145.2 (s; Ph-C4); 144.4 (d; Fu-C5); 135.4 (s; Ph-C1); 128.0 (s; Ph-C3); 126.4\* (d; Ph-C2); 126.1\* (d; Ph-C6); 121.8 (d; Ph-C5); 112.8 (d; Fu-C3); 109.5 (d; Fu-C4)

20

2-[5-(2-Furanyl)-2-nitro-phenyl]propan-1,3-dicarbonsäure-dimethylester

Zu einer Suspension von 7.1 g (177 mmol) Natriumhydrid (60% in Paraffin) in 15 ml abs. DMSO werden bei 0°C 23.4 g (177 mmol) Propan-1,3-dicarbonsäuredimethylester in 10 ml abs. DMSO zugetropft. Anschließend werden bei Raumtemperatur 19.7 g (88 mmol)

25 2-(3-Chlor-4-nitrophenyl)furan in 60 ml abs. DMSO zugegeben und 5 Stunden bei 90°C geführt.

Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung auf 800 ml Eiswasser gegossen, mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und zweimal mit je 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungs-

mittel abgezogen. Reste DMSO und Propan-1,3-dicarbonsäuredimethylester werden bei 50°C/0.1 mbar abdestilliert und das Rohprodukt mit Diisopropylether digeriert.

Ausbeute: 21.7 g gelbe Kristalle (77% d.Th.)

DC: PE:Et<sub>2</sub>O=1:1; R<sub>f</sub>=0.3

5 Fp: 99°C (SC)

Mikroelementaranalyse:	MD29	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	56.43	4.10	4.39
C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>7</sub>	gefunden:	56.63	3.91	4.39

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 8.14 (d; 1H; Ph-H3; <sup>3</sup>J<sub>HB,H4</sub> = 9.1Hz); 7.76 (d; 1H; Ph-H6; <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.8Hz); 7.74 (dd; 1H; Ph-H4; <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 9.1Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.8Hz); 7.56 (d; 1H; Fu-H5; <sup>3</sup>J<sub>HS,H4</sub> = 1.5Hz); 6.87 (d; 1H; Fu-H3; <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.4Hz); 6.53 (dd; 1H; Fu-H4; <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.4Hz; <sup>3</sup>J<sub>H4,HS</sub> = 1.5Hz); 5.43 (s; 1H; -CH-); 3.81 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>)

10 <sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 167.4 (s; -COOCH<sub>3</sub>); 150.9 (s; Fu-C2); 146.3 (s; Ph-C2); 144.2 (d; Fu-C5); 135.5 (s; Ph-C5); 128.9 (s; Ph-C1); 126.1\* (d; Ph-C6); 125.8\* (d; Ph-C4); 123.6 (d; Ph-C3); 112.3 (d; Fu-C3); 109.2 (d; Fu-C4); 54.3 (d; -CH-); 53.0 (q; -OCH<sub>3</sub>)

15

[5-(2-Furanyl)-2-nitrophenyl]essigsäuremethylester

21.0 g (65.9 mmol) 2-[5-(2-Furanyl)-2-nitrophenyl]propan-1,3-dicarbonsäuredimethylester werden in 200 ml abs. Methanol suspendiert, mit 13.1 g (72.5 mmol) Natriummethanolat (30% in Methanol) versetzt und 10 Stunden zum Sieden erhitzt.

20 Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand zwischen 500 ml Wasser und 300 ml Essigsäureethylester verteilt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 200 ml Essigsäureethylester rückgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

25 Ausbeute: 10.6 g gelbe Kristalle (62% d.Th.)

DC: PE:Et<sub>2</sub>O=1:1; R<sub>f</sub>=0.4

Fp: 111-113°C (Acetonitril)

Mikroelementaranalyse:	MD30	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	59.77	4.24	5.36

$C_{13}H_{11}NO_5$  gefunden: 59.95 4.23 5.37

$^1H$ -NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 8.18 (d; 1H; Ph-H3;  $^3J_{HB,H4}$  = 9.1Hz); 7.71 (d; 1H; Ph-H4;  $^3J_{H4,H3}$  = 9.1Hz); 7.62 (s; 1H; Ph-H6); 7.56 (d; 1H; Fu-H5;  $^3J_{HS,H4}$  = 1.5Hz); 6.87 (d; 1H; Fu-H3;  $^3J_{HS,H4}$  = 3.4Hz); 6.55 (dd; 1H; Fu-H4;  $^3J_{H4,H3}$  = 3.4Hz;  $^3J_{H4,H5}$  = 1.5Hz); 4.08 (s; 1H; -CH<sub>2</sub>-); 3.74 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>)

5

$^{13}C$ -NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 170.2 (s; -COOCH<sub>3</sub>); 151.1 (s; Fu-C2); 146.4 (s; Ph-C2); 143.9 (d; Fu-C5); 135.3 (s; Ph-C5); 130.7 (s; Ph-C1); 127.8 (d; Ph-C6); 126.0 (d; Ph-C4); 122.9 (d; Ph-C3); 112.3 (d; Fu-C3); 108.9 (d; Fu-C4); 52.0 (q; -OCH<sub>3</sub>); 39.8 (t; -CH<sub>2</sub>-)

10

1,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2H-indol-2-on

1.50 g (5.74 mmol) [5-(2-Furanyl)-2-nitrophenyl]essigsäuremethylester und 3.7 g (17 mmol) Eisenpulver werden in 45 ml Eisessig bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 3 Stunden wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand in 15 ml Essigsäureethylester aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und die organische Phase über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Rohprodukt reinigt man durch Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.75g beige Kristalle (66% d.Th.)

20 DC: Et<sub>2</sub>O; R<sub>f</sub>=0.5

Fp: 224-226°C (Toluol)

Mikroelementaranalyse:	MD31	C(%)	H(%)	N(%)
------------------------	------	------	------	------

Summenformel:	berechnet:	72.35	4.55	7.03
---------------	------------	-------	------	------

$C_{12}H_9NO_2$	gefunden:	72.07	4.82	6.88
-----------------	-----------	-------	------	------

$^1H$ -NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 10.50 (bs; 1H; -NH-); 7.65 (d; 1H; Fu-H5;  $^3J_{HS,H4}$  = 1.5Hz); 7.54 (s; 1H; In-H4); 7.52 (d; 1H; In-H6;  $^3J_{H6,H7}$  = 7.7Hz); 6.86 (d; 1H; In-H7;  $^3J_{H7,H6}$  = 7.7Hz); 6.78 (d; 1H; Fu-H3;  $^3J_{HB,H4}$  = 1.5Hz); 6.52 (dd; 1H; Fu-H4;  $^3J_{H4,H3}$  =  $^3J_{H4,H5}$  = 1.5Hz); 3.50 (s; 2H; In-H3)

25

$^{13}C$ -NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 176.3 (s; In-C2); 153.5 (s; Fu-C2); 143.2 (s; In-C7a); 142.0 (d; Fu-C5); 126.6 (s; In-C5); 124.1 (s; In-C3a); 123.0 (d; In-C6); 119.9 (d; In-C4); 111.9 (d; Fu-C4); 109.4 (d; In-C7); 103.9 (d; Fu-C3); 35.7 (t; In-C3)

5 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-N-trichloracetyl-1H-indol-1-carboxamid

Zu 2.0 g (10.0 mmol) 1,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2H-indol-2-on in 20 ml absolutem Toluol werden unter Stickstoffatmosphäre 1.2 ml (10.0 mmol) Trichloracetylisocyanat getropft und 1 Stunde auf 100°C erwärmt.

Nach dem Erkalten werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Diethylether digeriert.

10 Ausbeute: 3.38g gelbe Kristalle (87% d.Th.)

DC: Bz:Dx:AcOH=8:1:1; R<sub>f</sub>=0.7

Fp: 210-213°C (AcOH)

Mikroelemtaranalyse:	MD32	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	46.48	2.34	7.23
C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	gefunden:	46.53	2.55	7.07

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

15  $\delta$  (ppm) = 8.50 (bs; 1H; -NH-); 8.29 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.5Hz); 7.70 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.5Hz); 7.64 (d; 1H; Fu-H5; <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 1.8Hz); 6.67 (d; 1H; Fu-H3; <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.3Hz); 6.50 (dd; 1H; Fu-H4; <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.3Hz; <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 1.8Hz); 3.90 (s; 2H; In-H3)

2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid

20 3.6 g (9.3 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-N-trichloracetyl-1H-indol-1-carboxamid werden in einer Mischung aus 60 ml Wasser und 120 ml Essigsäure suspendiert und 2 Stunden zum Sieden erhitzt.

Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 2.07g gelbe Kristalle (92% d.Th.)

25 DC: Bz:Dx:AcOH=8:1:1; R<sub>f</sub>=0.6

Fp: 224-227°C (Toluol)

Mikroelemtaranalyse:	MD33	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	64.46	4.16	11.56
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	gefunden:	64.72	4.09	11.32

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 8.08 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 9.2Hz); 8.00 (bs; 1H; -NH<sub>2</sub>); 8.75 (bs; 1H; -NH<sub>2</sub>);  
 7.71 (d; 1H; Fu-H5; <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 1.8Hz); 7.64 (s; 1H; In-H4); 7.63 (d; 1H; In-H6;  
<sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 9.2Hz); 6.87 (d; 1H; Fu-H3; <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.32Hz); 6.58 (dd; 1H; Fu-H4;  
<sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.32Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 1.8Hz); 3.90 (s; 2H; In-H3)

5

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 176.9 (s; In-C2); 152.8 (s; -CONH<sub>2</sub>); 152.0 (s; Fu-C2); 142.5 (d; Fu-C5); 140.7 (s;  
 In-C7a); 126.2 (s; In-C3a); 125.0 (s; In-C5); 122.6 (d; In-C6); 119.2 (d; In-C4);  
 115.6 (d; In-C7); 112.0 (d; Fu-C4); 105.0 (d; Fu-C3); 36.5 (t; In-C3)

10

## Beispiel 3:

2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid, Natriumsalz

Zu einer Suspension von 500 mg (2.06 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-1H-indol-1-  
 15 carboxamid und 610 mg (5.00 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 10 ml abs. DMF werden  
 bei 0°C 333 mg (2.27 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 5 ml abs. DMF getropft und 2  
 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird mit 20 ml 0.5n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert,  
 dreimal mit je 3 ml Wasser und dreimal mit je 3 ml Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird in  
 20 7.5 ml abs. Methanol suspendiert, mit 256 mg (1.42 mMol) einer 30%igen Natriummethanolat-  
 Lösung in Methanol sowie 64 mg Aktivkohle versetzt, 5 Minuten gerührt, filtriert und das  
 Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt wird mit 3 ml kaltem Ethanol und 3 ml Diethylether  
 digeriert.

Ausbeute: 354 mg dunkelgelbe Kristalle (46% d.Th.)

25 Fp: 227-228°C (Ethanol)

Mikroelementanalyse:	MP112	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	55.82	3.24	7.23
C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>4</sub> S*0.72 H <sub>2</sub> O	gefunden:	55.82	3.11	7.13

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 9.45 (d, 1H, NH<sub>2(a)</sub>); 8.60 (dd, 1H, Th-H3); 8.52 (d, 1H, In-H4); 8.07 (d, 1H, In-H7); 7.66 (d, 1H, Fu-H5); 7.58 (dd, 1H, Th-H5); 7.19 (dd, 1H, In-H6); 7.06 (dd, 1H, Th-H4); 7.04 (d, 1H, NH<sub>2(b)</sub>); 6.65 (d, 1H, Fu-H3); 6.55 (dd, 1H, Fu-H4)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

5     $\delta$  (ppm) = 176.6; 166.0; 155.4; 154.9; 149.6; 141.3; 131.3; 130.5; 129.3; 128.8; 126.9; 124.2; 115.3; 113.7; 113.0; 111.7; 102.8; 94.5

#### Beispiel 4:

- 5-(2-Furanyl)-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-N-(5-pyrimidinyl)-1H-indol-1-carboxamid
- Zu einer Suspension von 540 mg (1.68 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-N-(5-pyrimidinyl)-1H-indol-1-carboxamid und 450 mg (3.70 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 10 ml abs. DMF werden bei 0°C 271 mg (1.85 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid getropft und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.
- 15 Anschließend wird mit 10 ml 2n Salzsäure versetzt, die ausgefallenen Kristalle abzentrifugiert und zweimal mit je 5 ml Wasser digeriert. Das Hydrochlorid wird in 5 ml Wasser suspendiert, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, abzentrifugiert und je zweimal mit je 5 ml Wasser bzw. Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird aus DMF umkristallisiert und mit siedendem Aceton digeriert.
- 20 Ausbeute: 140 mg schmutzigele Kristalle (19% d.Th.)
- DC: Bz:Dx:AcOH=3:1:1; R<sub>f</sub>=0.6
- Fp: 259-263°C (DMF)
- <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)
- 25     $\delta$  (ppm) = 12.25 (bs, 1H, NH); 9.11 (s, 2H, Py-H4,6); 8.90 (s, 1H, Py-H2); 8.44 (s, 1H, In-H4); 8.28 (dd, 1H, Th-H3); 8.15 (d, 1H, In-H7); 7.77 (d, 1H, Th-H5); 7.69 (d, 1H, Fu-H5); 7.41 (d, 1H, In-H6); 7.18 (dd, 1H, Th-H4); 6.77 (d, 1H, Fu-H3); 6.57 (dd, 1H, Fu-H4)
- <sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)
- 30     $\delta$  (ppm) = 161.8; 154.2; 152.9; 151.0; 149.8; 148.0; 143.3; 142.0; 131.8; 130.9; 130.8; 130.2; 128.3; 127.2; 125.6; 118.1; 115.0; 113.9; 111.9; 103.9; 97.3

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

**5-(2-Furanyl)-2,3-dihydro-2-oxo-N-(5-pyrimidinyl)-1H-indol-1-carboxamid**

0.83 g (5.57 mMol) 5-(2-Furanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on werden in 13 ml abs. Toluol suspendiert, bei Siedetemperatur 1.11 g (5.57 mMol) 5-Pyrimidincarbonsäureazid in 13 ml abs.

- 5 Toluol während 45 Minuten zugetropft und weitere 2½ Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das heiße Reaktionsgemisch wird filtriert und der Feststoff zweimal mit siedendem Aceton digeriert, aus DMF umkristallisiert und nochmals mit heißem Aceton digeriert.

Ausbeute: 0.56 g beige Kristalle (42% d.Th.)

DC: Et<sub>2</sub>O; R<sub>f</sub>=0.35

- 10 Fp: Zers. ab 210°C (DMF)

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 10.68 (s, 1H, NH); 9.07 (s, 2H, Py-H4,6); 8.97 (s, 1H, Py-H2); 8.06 (d, 1H, In-H7); 7.76-7.65 (m, 3H, Fu-H5, In-H4,6); 6.92 (d, 1H, Fu-H3); 6.60 (dd, 1H, Fu-H4); 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

- 15 <sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 176.9; 153.8; 152.6; 149.2; 148.9; 142.7; 141.4; 139.9; 132.9; 126.8; 125.3; 122.8; 119.4; 115.5; 112.1; 105.4

**Beispiel 5:**

- 20 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol-1-carboxamid  
200 mg (0.34 mmol) 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid werden in 20 ml Methanol 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohprodukt abfiltriert, in 2 ml DMSO gelöst, mit wenig Aktivkohle versetzt und filtriert. Die gelbe Lösung wird anschließend auf 5 ml dest. Wasser gegossen, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Aceton digeriert.

25 Ausbeute: 65 mg gelbe Kristalle (55 % d.Th.)

DC: R<sub>f</sub> = 0.4 (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 223-225 °C (umgefällt aus DMSO/H<sub>2</sub>O)

Mikroelementaranalyse

- 30 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S \* 0.23 DMSO (354.35)

	C	H	N
ber.	49.87	3.08	22.57
gef.	49.80	2.99	22.63

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): >10 (s; 1H; Tet-H1); 9.00-7.00 (m; 3H; -NH-, -In=C(OH)-Th); 8.67 (s; 1H; In-H4); 8.31 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.5Hz); 8.00 (m; 1H; Th-H3); 7.94 (m; 1H; Th-H5); 7.82 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.5Hz); 7.26 (m; 1H; Th-H4).

5    <sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): 167.8 (s; In-C2); 166.9 (s; -In=C(OH)-Th); 155.6 (s; Tet-C5); 152.7 (s; -CONH-); 137.4 (s; Th-C2); 136.9 (s; In-C7a); 132.0 (d; Th-C3\*); 131.2 (d; Th-C5\*); 127.4 (d; Th-C4); 125.6 (s; In-C3a); 123.6 (d; In-C4); 119.4 (d; In-C6); 118.8 (s; In-C5); 114.8 (d; In-C7); 100.3 (s; In-C3).

10

Das Ausgangsprodukt wurde wie folgt hergestellt:

1,3-Dihydro-5-(1H-tetrazol-5-yl)-2H-indol-2-on

1.90 g (12.0 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonitril und 3.13 g (48.0 mmol) Natriumazid werden in 20 ml abs. Xylol mit 15.7 g (48.2 mmol) Tributylzinnchlorid versetzt und

15    3 Stunden zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml 2n Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert mit je 3 ml Ethanol und Aceton gewaschen und das Rohprodukt aus Etanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.10 g hellbraune Kristalle (83 % d.Th.)

20    DC: R<sub>f</sub> = 0.15 (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 264-267 °C (Ethanol)

Mikroelementaranalyse

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O \* 0.17 EtOH (201.19)

	C	H	N
ber.	53.67	3.87	33.51
gef.	53.70	3.71	33.46

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

25     $\delta$ (ppm): >10 (s; 1H; Tet-H1); 10.4 (s; 1H; In-H1); 7.93-7.75 (m; 2H; In-H4,6); 7.00 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.1Hz); 3.59 (s; 2H; In-H3,3').

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): 176.3 (s; In-C2); 155.1 (s; Tet-C5); 146.4 (s; In-C7a); 127.1 (s; In-C3a); 126.9 (d; In-C4); 123.1 (d; In-C6); 116.9 (s; In-C5); 109.6 (d; In-C7); 35.6 (t; In-C3).

**1,3-Dihydro-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2H-indol-2-on**

Zu einer Suspension von 2.20 g (10.9 mmol) 1,3-Dihydro-5-(1H-tetrazol-5-yl)-2H-indol-2-on und 3.04 g (10.9 mmol) Chlortriphenylmethan in 20 ml absolutem Dichlormethan werden 1.15

- 5 g (11.3 mmol) Triethylamin in 5 ml abs. Dichlormethan getropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird zweimal mit je 25 ml 2n Salzsäure und einmal mit 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert.

- 10 Ausbeute: 3.90 g hellbraune Kristalle (80 % d.Th.)

DC:  $R_f = 0.5$  (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 196-199 °C (Acetonitril)

Mikroelementaranalyse

$C_9H_7N_3O \cdot 0.25 H_2O$  (201.19)

	C	H	N
ber.	75.07	4.84	15.63
gef.	75.10	4.65	15.41

- 15  $^1H$ -NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): >10 (s; 1H; In-H1); 7.97 (d; 1H; In-H6;  $^3J_{H6,H7} = 8.1$  Hz); 7.92 (s; 1H; In-H4); 7.38-7.19 (m; 9H; TM-H2,4,6); 7.50-7.18 (m; 6H; TM-H3,5); 6.90 (d; 1H; In-H7;  $^3J_{H7,H6} = 8.1$  Hz); 3.50 (s; 2H; In-H3,3').

$^{13}C$ -NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 20  $\delta$ (ppm): 179.9 (s; In-C2); 163.7 (s; Tet-C5); 145.0 (s; In-C7a); 140.0 (s; TM-C1); 129.8 (d; TM-C3,5); 127.9 (d; TM-C4); 127.4 (d; TM-C4); 126.7 (d; In-C6); 125.6 (s; In-C3a); 122.8 (d; In-C6); 120.9 (s; In-C5); 109.5 (d; In-C7); 82.6 (s; -CPh<sub>3</sub>); 35.8 (t; In-C3).

**2,3-Dihydro-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid**

- 25 Eine Suspension von 1.11 g (2.50 mmol) 1,3-Dihydro-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2H-indol-2-on in 25 ml absolutem Diethylether wird bei 0°C mit 0.43 g (3.04 mmol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man destilliert das Lösungsmittel ab und entfernt überschüssiges Chlorsulfonylisocyanat bei 40°C / 0.005 mbar.

- 30 Der Rückstand wird in 25 ml Wasser suspendiert und 15 Minuten auf 70°C erwärmt.

Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 25 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird mit Aceton digeriert.

5 Ausbeute: 700 mg gelbe Kristalle (57 % d.Th.)

DC:  $R_f = 0.9$  (PE : EE = 1 : 4)

Fp: 192-195 °C (DMSO/H<sub>2</sub>O)

Mikroelementaranalyse

C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> \* 0.35 DMSO (486.53)

	C	H	N
ber.	69.36	4.73	16.33
gef.	69.39	4.43	16.07

10 <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ(ppm): 8.00 (s<sub>breit</sub>; 1H; -NH<sub>2</sub>); 8.17 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.1Hz); 8.00 (s; 1H; In-H4); 7.92 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.1Hz); 7.80 (s<sub>breit</sub>; 1H; -NH<sub>2</sub>); 7.46-7.34 (m; 9H; TM-H2,4,6); 7.13-7.04 (m; 6H; TM-H3,5); 3.91 (s; 2H; In-H3,3').

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ(ppm): 176.8 (s; In-C2); 163.3 (s; Tet-C5); 151.9 (s; -CONH<sub>2</sub>); 143.4 (s; In-C7a); 140.9 (s; TM-C1); 129.6 (d; TM-C3,5); 128.4 (d; TM-C4); 128.0 (d; TM-C2,6); 126.1 (s; In-C3a); 125.6 (d; In-C4); 122.2 (d; In-C6); 122.1 (s; In-C5); 115.8 (d; In-C7); 82.5 (-CPh<sub>3</sub>); 36.5 (t; In-C3).

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-

20 1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 200 mg (0.41 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid und 180 mg (1.47 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 3 ml abs. DMF werden bei 0°C 72 mg (0.49 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 0.2 ml abs. DMF getropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

25 Anschließend wird mit 10 ml 2n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 2 ml Wasser und dreimal mit je 2 ml Aceton digeriert.

Ausbeute: 180 mg gelbe Kristalle (73 % d.Th.)

DC:  $R_f = 0.4$  (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1)

Fp: 209 °C (Aceton, digeriert)

## Mikroelementaranalyse

 $C_{34}H_{24}N_6O_3S * 0.35 H_2O$  (596.67)

	C	H	N
ber.	67.73	4.13	13.94
gef.	67.73	4.25	14.03

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ(ppm): 8.63 (s; 1H; In-H4); 8.28 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.5Hz); 7.99 (m; 1H; Th-H3);  
 5 7.93 (m; 1H; Th-H5); 7.82 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.5Hz); 7.43 (m; 9H; TM-H2,4,6); 7.22 (m; 1H; Th-H4); 7.15-7.05 (m; 6H; TM-H3,5).

## Beispiel 6:

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenyl-methyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid

180 mg (0.27 mmol) 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenyl-methyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid werden in 100 ml Methanol suspendiert und 4 Stunden zum Sieden erhitzt.

Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 80 mg gelbe Kristalle (69 % d.Th.)

DC: R<sub>f</sub> = 0.3 (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 217-220 °C (Ethanol)

## Mikroelementaranalyse

 $C_{21}H_{14}N_6O_3S * 0.59 H_2O$  (430.45)

	C	H	N
ber.	57.19	3.47	19.05
gef.	57.20	3.50	19.01

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): 11.95 (s; 1H; Tet-H1); 8.75 (s; 1H; In-H4); 8.40-8.00 (m; 2H; -NH-, -In=C(OH)-Th); 8.38 (m; 1H; Th-H3); 8.25 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.1Hz); 7.75 (d; 1H; Th-H5; <sup>3</sup>J<sub>HS,H4</sub> = 4.8Hz); 7.68 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.1Hz); 7.56 (d; 2H; Ph-H2,6; <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0Hz); 5 7.32 (dd; 2H; Ph-H3,5; <sup>3</sup>J<sub>H,H2/6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H4</sub> = 7.5Hz); 7.16 (m; 1H; Th-H4); 7.04 (dd; 2H; Ph-H4; <sup>3</sup>J<sub>H,H3/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.5Hz).

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): 172.2 (s; In-C2); 166.7 (s; -In=C(OH)-Th); 155.8 (s; Tet-C5); 150.7 (s; -CONH-); 143.1 (s; In-C7a); 137.9 (s; Ph-C1); 134.8 (s; Th-C2); 131.1 (d; Th-C3\*); 130.5 (d; 10 Th-C5\*); 129.0 (d; Ph-C2,6); 128.5 (s; In-C3a); 127.4 (d; Th-C4); 123.5 (d; Ph-C4); 121.3 (d; In-C4); 121.2 (s; In-C5); 119.8 (d; Ph-C3,5); 118.4 (d; In-C6); 114.1 (d; In-C7); 97.1 (s; In-C3).

Das Ausgangsprodukt wurde wie folgt hergestellt.

15 2,3-Dihydro-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid  
800 mg (1.80 mmol) 1,3-Dihydro-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2H-indol-2-on werden in 10 ml abs. Toluol suspendiert, mit 260 mg (2.18 mmol) Phenylisocyanat in 2 ml abs. Toluol versetzt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt.

Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und dreimal mit je 2 ml 20 Diethylether gewaschen.

Das Rohprodukt wird abschließend aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 910 mg farblose Kristalle (90 % d.Th.)

DC: R<sub>f</sub> = 0.8 (PE : EE = 2 : 1)

Fp: 192-195 °C (Dichlormethan)

25 Mikroelementaranalyse

C<sub>35</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> \* 0.70 H<sub>2</sub>O (562.63)

	C	H	N
ber.	73.08	4.80	14.61
gef.	73.10	4.57	14.39

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ (ppm): 8.17 (d; 1H; In-H7; <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = 8.3Hz); 8.03 (d; 1H; In-H6; <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = 8.3Hz); 7.98 (s; 1H; In-H4); 7.62 (d; 2H; Ph-H2,6; <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 7.8Hz); 7.50-7.32 (m; 11H;

TM-H2,4,6, Ph-H3,5); 7.21-7.03 (m; 7H; TM-H3,5, Ph-H4); 4.00 (s; 2H; In-H3,3').

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid

5 Zu einer Suspension von 200 mg (0.41 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid und 110 mg (0.85 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 6 ml abs. DMF werden bei 0°C 63 mg (0.43 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 0.2 ml abs. DMF getropft und 2 Stunden gerührt.

10 Anschließend wird mit 5 ml 2n Salzsäure versetzt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 2 ml Wasser und dreimal mit je 2 ml Aceton digeriert.

Ausbeute: 190 mg gelbe Kristalle (79 % d.Th.)

DC: R<sub>f</sub> = 0.6 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 20 : 1)

Fp: 180-183 °C (2-Butanon)

15 Mikroelementaranalyse

C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (672.76)

	C	H	N
ber.	71.41	4.20	12.49
gef.	71.19	4.11	12.76

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ(ppm): >10 (s; 1H; -NH-); 8.75 (s; 1H; In-H4); 8.37-8.18 (m; 2H; In-H7, Th-H3); 7.87 - 7.72 (m; 2H; In-H6, Th-H5); 7.62 (d; 2H; Ph-H2,6; <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 7.8Hz); 7.53-7.29 (m; 11H; TM-H2,4,6, Ph-H4); 7.24-7.05 (m; 8H; Th-H4, TM-H3,5, Ph-H4).

Beispiel 7:

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-5-(2-thiazolyl)-1H-indol-1-carboxamid

25 Zu einer Suspension von 500 mg (1.92 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thiazolyl)-1H-indol-1-carboxamid und 520 mg (4.24 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 5 ml abs. DMF werden bei 0°C 311 mg (2.12 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 5 ml abs. DMF getropft und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird auf wässrige Essigsäure gegossen, eine halbe Stunde gerührt, die ausgefallenen Kristalle abzentrifugiert und zweimal mit je 5 ml Wasser digeriert. Das Rohprodukt wird aus Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 480 mg gelbe Kristalle (67% d.Th.)

DC:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=10:1$ ;  $R_f=0.4$

Fp: Zers. ab 215°C (Essigsäure)

Mikroelementaranalyse:	MD97	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	55.27	3.00	11.37
$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	gefunden:	55.11	3.09	11.14

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 5       $\delta$  (ppm) = 8.49 (bs, 1H, Th-H3); 8.22 (d, 1H, In-H7); 8.04 (bs, 1H, Th-H5); 7.92 (bs, 1H, In-H4); 7.87 (d, 1H, Ta-H5); 7.75 (d, 1H, In-H6); 7.69 (d, 1H, Ta-H4); 7.25 (dd, 1H, Th-H4)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 10      $\delta$  (ppm) = 168.0 (2C); 166.6; 152.7; 143.1; 137.4; 136.4; 132.0; 131.3; 127.8; 127.4; 125.4; 123.1; 119.6; 118.5; 114.8; 100.4

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

[2-Nitro-5-(2-thiazolyl)phenyl]essigsäureethylester

- 15     6.50 g (25.4 mmol) (5-Brom-2-nitrophenyl)essigsäuremethylester, 13.0 g (34.7 mmol) Tributyl-(2-thiazolyl)-stannan, 475 mg (1.8 mmol) Triphenylphosphin und 200 mg (0.9 mmol) Palladiumumdiacetat werden in 150 ml abs. DMF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 10 Stunden bei 90°C gerührt.

- Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel bei 40°C/0.1 mbar abdestilliert und der Rückstand in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Rohprodukt wird mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 3.48 g fahlgelbe Kristalle (53 % d.Th.)

DC:  $R_f=0.3$  (PE : Et<sub>2</sub>O = 1 : 1)

- 25     Fp: 130-131°C (Ether)

Mikroelementaranalyse

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (278.29)

	C	H	N
ber.	51.79	3.62	10.07
gef.	51.90	3.80	9.96

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm): 8.20 (dd, 1H, Ph-H3); 8.02 (dd, 1H, Ph-H4); 8.00 (s, 1H, Ph-H6); 7.95 (d, 1H, Ta-H5); 7.48 (d, 1H, Ta-H4); 4.12 (s; 2H; -CH<sub>2</sub>-); 3.73 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

5 δ(ppm): 170.0; 164.9; 148.8; 144.5; 137.9; 131.0; 130.8; 126.2; 126.1; 121.0; 52.2; 39.6

1,3-Dihydro-5-(2-thiazolyl)-2H-indol-2-on

2.78 g (9.99 mmol) [2-Nitro-5-(2-thiazolyl)phenyl]essigsäuremethylester und 2.80 g (50 mmol) Eisenpulver werden in 100 ml Eisessig bei 70°C 2 Stunden gerührt.

- 10 Anschließend wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand zwischen ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Essigsäureethylester verteilt, über Hyflo filtriert, die organische Phase über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.  
Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Acetonitril gereinigt.  
Ausbeute: 1.79 g farblose Kristalle (83% d.Th.)

15 DC: R<sub>f</sub> = 0.2 (Et<sub>2</sub>O)

Fp: 123-125°C (Acetonitril, Zers.)

Mikroelementaranalyse MD94

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (216.26)

	C	H	N
ber.	61.09	3.73	12.95
gef.	60.86	3.80	12.81

20 <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ(ppm): 10.6 (s; 1H; -NH-); 7.83 (d, 1H, Ta-H5); 7.81-7.72 (m, 2H, In-H4,6); 7.64 (d, 1H, Ta-H4); 6.90 (d, 1H, In-H7); 3.59 (s, 1H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ(ppm): 176.5; 167.6; 145.3; 143.4; 126.7; 126.6; 126.1; 122.3; 119.1; 109.5; 35.6

25

2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thiazolyl)-1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 1.10 g (5.09 mmol) 1,3-Dihydro-5-(2-thiazolyl)-2H-indol-2-on in 50 ml absolutem Toluol werden unter Stickstoffatmosphäre 0.68 ml (5.34 mmol) Trichloracetylisocyanat getropft und 2 Stunden bei 80°C gerührt.

- 30 Nach dem Erkalten werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, mit Diethylether digeriert, in einer Mischung aus 20 ml Wasser und 40 ml Essigsäure suspendiert und 3 Stunden bei 80°C gerührt.

Die Lösung wird über Aktivkohle filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Diethylether digeriert und aus Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 785 mg farblose Kristalle (60% d.Th.)

DC: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1; R<sub>f</sub>=0.5

Fp: 123-125°C (Essigsäure, Zers.)

Mikroelementaranalyse:	MD96	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	55.59	3.50	16.21
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	gefunden:	55.38	3.44	15.91

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

5 δ (ppm) = 8.11 (d, 1H, In-H7); 8.00 (bs, 1H, NH<sub>2a</sub>); 7.92-7.74 (m, 4H, Ta-H5, In-H4,6, NH<sub>2b</sub>); 7.71 (d, 1H, Ta-H4); 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 176.8; 166.8, 151.9; 143.6; 143.0; 128.9; 125.7; 125.4; 121.7; 119.9; 115.7; 36.5

10

Beispiel A:

Humaner COX-2 Test

Zellen einer humanen monocytoiden Zell-Linie werden mit LPS stimuliert (Brutschrank bei  
15 37°C, 5% CO<sub>2</sub> angereicherte Atmosphäre und annähernd 100% Luftfeuchtigkeit), um COX-2 zu induzieren. Danach wird das Kulturmedium (RPMI 1640 angereichert mit 10% FCS, 2 mM Glutamin, 10 000 U/ml Penicillin, 10 ng/ml Streptomycin und 1 mM Pyruvat) erneuert und potentielle Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2, gelöst in Kulturmedium oder in Phosphat gepufferte Saline oder in irgendeinem anderen Zellkultur-verträglichen Lösungsmittel, hinzugefügt und eine halbe Stunde wie oben beschrieben inkubiert. Arachidonsäure wird hinzupipettiert und 15 Minuten weiter inkubiert. Der Kulturüberstand der Zellen wird abgehoben und auf seinen Gehalt an Produkten des Cyclooxygenasestoffwechsels (z.B. Prostaglandin E2, Prostaglandin F<sub>1a</sub>, Thromboxan B<sub>2</sub>) hin mittels ELISA gemessen.

25 Beispiel B:

Humaner Cox 1- Test

Die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten wurde als Testsystem für eine Abschätzung der Hemmung der Cyclooxygenase 1 verwendet. Die Testsubstanzen wurden einer Thrombozytensuspension bei 37°C zwei Minuten vor Zugabe der Arachidonsäure (10 μM Endkonzentration) zugesetzt und der Aggregationsver-

lauf mittels Aggregometer registriert. Mit Hilfe einer Konzentrations-Wirkungskurve wurde die Konzentration der Testsubstanz bestimmt, bei der 50% Aggregation gemessen wurden (IC50).

Die Ergebnisse der beiden Tests, sowie die daraus ermittelte Selektivität ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

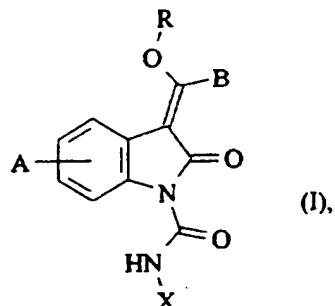
10

15

Verbindung nach Bsp.	COX I	COX II	COX I/COX II
	IC50 µM	IC50 µM	
1	0,260	0,049	5,31 !!!
2	0,480	0,064	7,5
3	0,770	0,034	22,65
4	0,260	0,054	4,81 !!!
Tenidap	0,160	0,700	4,57

## Patentansprüche:

## 1. Neue heterocyclisch substituierte 1-Indolcarboxamide der allgemeinen Formel



5

woraus:

- A einen mono- oder polycyclischen 5-12gliedrigen Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N bedeutet, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- 10 B einen mono- oder polycyclischen 5-12gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann;
- X Wasserstoff oder einen mono- oder polycyclischen 5-12gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;

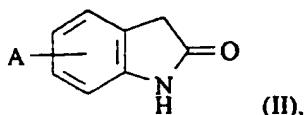
15 15

R Wasserstoff, , worin R<sub>1</sub> Niederalkyl und R<sub>2</sub> Niederalkyl, Aryl oder -OR<sub>3</sub> mit R<sub>3</sub> Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

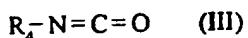
20

- 2. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen A 2-Furanyl oder 2-Thienyl bedeutet.
- 3. Verbindungen nach Anspruch 2, bei denen X = H bedeutet.
- 25 4. 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid
- 5. 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid

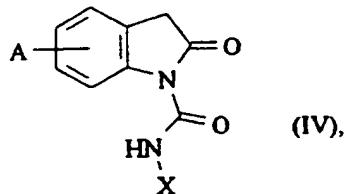
6. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



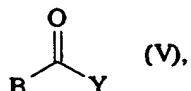
5        worin A obige Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



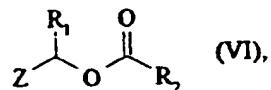
umsetzt, worin  $R_4$  mit Ausnahme von H dieselbe Bedeutung wie X hat, für den Fall X=H jedoch Trichloracetyl oder Chlorsulfonyl bedeutet, und in diesem Fall die genannte Schutzgruppe abspaltet. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel



10      werden mit Verbindungen der allgemeinen Formel



worin B obige Bedeutung hat und Y Chlor, Brom oder 2-Imidazolyl bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $R_1 = H$  umgesetzt und in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel



Verbin-

worin Z Chlor oder Brom bedeutet und  $R_1$  und  $R_2$  obige Bedeutung haben, zu den

dungen der allgemeinen Formel (I) mit  $R = \begin{array}{c} R_1 \\ | \\ C-O-C(=O)-R_2 \end{array}$  umgesetzt.

- 20    7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, sowie deren Salze in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 7, in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Verbindungen sowie Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzzuständen.  
5
10. Verbindungen nach Anspruch 1, als Antiinflammatorikum, Analgetikum und Antirheumatikum.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 96/04293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07D409/14 A61K31/40 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 18194 A (PFIZER INC.) 18 August 1994 see claims ---	1,7-10
A	US 5 270 331 A (PFIZER INC.) 14 December 1993 see claims ---	1,7-10
A	US 4 721 712 A (PFIZER INC.) 26 January 1988 cited in the application see claims -----	1,7-10

 Further documents are listed in the continuation of box C.

 Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 1997

Date of mailing of the international search report

20.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04293

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9418194	18-08-94	AT-T- CA-A- DE-D- EP-A- FI-A- JP-T-	145206 2155664 69305999 0683777 940568 8502517	15-11-96 18-08-94 19-12-96 29-11-95 10-08-94 19-03-96
US-A-5270331	14-12-93	AP-A- AU-A- BR-A- CA-A- CN-A- CZ-A- EP-A- FI-A- HR-A- HU-A- JP-T- NO-A- NZ-A- PL-A- SI-A- SK-A- WO-A- ZA-A-	443 5359894 9307768 2152919 1097740 9501819 0681580 940365 940034 69689 8501316 952949 257278 309989 9300567 91295 9417061 9400463	03-01-96 15-08-94 21-11-95 04-08-94 25-01-95 12-06-96 15-11-95 27-07-94 31-08-96 28-09-95 13-02-96 25-07-95 25-09-96 13-11-95 30-09-94 06-12-95 04-08-94 24-07-95
US-A-4721712	26-01-88	EP-A- EP-A- AU-B- AU-A- CA-A- CA-A- EG-A-	0153818 0276500 552760 3846785 1255657 1289556 17329	04-09-85 03-08-88 19-06-86 15-08-85 13-06-89 24-09-91 30-11-91

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. als Aktenzeichen

PCT/EP 96/04293

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
 IPK 6 C07D409/14 A61K31/40 C07D417/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüftoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüftoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 18194 A (PFIZER INC.) 18.August 1994 siehe Ansprüche ---	1,7-10
A	US 5 270 331 A (PFIZER INC.) 14.Dezember 1993 siehe Ansprüche ---	1,7-10
A	US 4 721 712 A (PFIZER INC.) 26.Januar 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1,7-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist
- \*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mindliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abgededatum des internationalen Rechercheberichts

13.Januar 1997

20.01.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiven Patentfamilie gehören

Intern. Art. Amtmärkten

PCT/EP 96/04293

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9418194	18-08-94	AT-T- 145206 CA-A- 2155664 DE-D- 69305999 EP-A- 0683777 FI-A- 940568 JP-T- 8502517	15-11-96 18-08-94 19-12-96 29-11-95 10-08-94 19-03-96
US-A-5270331	14-12-93	AP-A- 443 AU-A- 5359894 BR-A- 9307768 CA-A- 2152919 CN-A- 1097740 CZ-A- 9501819 EP-A- 0681580 FI-A- 940365 HR-A- 940034 HU-A- 69689 JP-T- 8501316 NO-A- 952949 NZ-A- 257278 PL-A- 309989 SI-A- 9300567 SK-A- 91295 WO-A- 9417061 ZA-A- 9400463	03-01-96 15-08-94 21-11-95 04-08-94 25-01-95 12-06-96 15-11-95 27-07-94 31-08-96 28-09-95 13-02-96 25-07-95 25-09-96 13-11-95 30-09-94 06-12-95 04-08-94 24-07-95
US-A-4721712	26-01-88	EP-A- 0153818 EP-A- 0276500 AU-B- 552760 AU-A- 3846785 CA-A- 1255657 CA-A- 1289556 EG-A- 17329	04-09-85 03-08-88 19-06-86 15-08-85 13-06-89 24-09-91 30-11-91